

# BASES CLÍNICAS E LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO E COMPREENSÃO DAS DOENÇAS METABÓLICAS NEONATAIS

M<sup>a</sup>. ANJOS BISPO, PEDRO RAMOS, TERESA LARANJEIRO,  
PEDRO CABRAL, J. MARTINS PALMINHA

Serviço de Pediatria. Hospital S. Francisco Xavier. Serviço de Patologia Clínica. Universidade Nova de Lisboa.  
Hospital dos Capuchos. Hospital do Desterro. Serviço de Neurologia Pediátrica. Hospital D. Estefânia. Lisboa.

## RESUMO

Os autores dividem as doenças metabólicas neonatais em dois grandes grupos: grupo das intoxicações e grupo dos défices energéticos. Para cada um dos grupos indicam os principais sinais que permitem a suspeição do diagnóstico. Passam em revisão os exames complementares a efectuar pelo Serviço de Patologia Clínica de Hospital Central e os que devem ser efectuados pelo Centro de Referência de doenças metabólicas. Com base no quadro clínico e nos resultados dos exames estabelecem cinco grupos sindrómicos para orientação diagnóstica. Finalizam apresentando quadros de diagnóstico diferencial, tendo por base a sistematização original de Jean Marie Saudubray, pontualmente modificados pela experiência dos autores.

## SUMMARY

### Laboratory and Clinical Bases for the Diagnosis and Understanding of Neonatal Metabolic Diseases

The authors divide neonatal metabolic diseases into two major groups: intoxication and energy deficiency. The main signs which allow for the suspicion of the diagnosis are indicated for each group. The complementary examinations to be carried out by the Clinical Pathology Service of the Central Hospital and those which must be carried out by the metabolic diseases Reference Centre are reviewed. Based on the clinical framework and on the examination results, the authors establish five syndromic groups to orientate diagnosis. The authors conclude by presenting differential diagnosis tables based on the original systematic classification by Jean-Marie Saudubray, with up-dated modifications from their own experience.

## INTRODUÇÃO

Os sinais clínicos das doenças metabólicas que se manifestam no período neonatal são variadíssimos. Contam-se mais de duas dezenas e se não forem estabelecidas bases fisiopatológicas para a sua compreensão não será nunca possível fazer-se o diagnóstico diferencial dessas situações.

As várias centenas de doenças hereditárias do metabolismo podem esquematicamente dividir-se em dois grandes grupos<sup>1</sup>:

### 1. Grupo das Intoxicações

### 2. Grupo dos Deficites Energéticos

#### GRUPO I (INTOXICAÇÕES)

Englobam-se neste grupo as: a) aminoacidopatias; b) acidémias orgânicas; c) doenças do ciclo da ureia. Todos os sinais resultam dum bloqueio metabólico com interrupção da via de degradação respectiva e acumulação habitualmente no sangue e/ou urina, de produtos do metabolismo intermediário.

O denominador comum deste grupo (aminoacidopatias, acidemias acidúrias orgânicas, ciclo da ureia) é a

existência de um intervalo livre a seguir ao nascimento, após o qual (com maior ou menor rapidez) começam os sinais: vômitos, recusa alimentar, apatia e coma e/ou outros sinais neurológicos.

Os órgãos ou sistemas, alvos preferenciais, deste grupo tóxico são: 1) o Sistema Nervoso Central; 2) o Fígado.

### **Grupo II (Déficits Energéticos)**

Inclui os déficits de oxidação dos ácidos gordos e da homeostasia energética.

Neste grupo englobam-se as alterações do metabolismo do glicogénio, da neoglicogénese e da oxidação dos ácidos gordos.

Tendo em conta o papel desempenhado no metabolismo dos Ácidos Gordos, dois organelos intracelulares contribuem grandemente para a patologia deste grupo:

- a) Mitocôndria; b) Peroxisoma.

A hipoglicémia é a assinatura laboratorial de processos que envolvem diferentes déficits enzimáticos do metabolismo dos hidratos de carbono, assim como das alterações hereditárias da oxidação dos ácidos gordos. Convém desde já acrescentar que toda a hipoglicémia não acompanhada de corpos cetónicos é fortemente sugestiva de perturbação metabólica da oxidação dos ácidos gordos. Insistimos nesta questão porque é ponto de partida para um importante raciocínio clínico; isto é, repetimos: HIPOGLICÉMIA COM ACETONÚRIA (ausência de corpos cetónicos na urina) é igual, até prova em contrário, a defeito de oxidação dos ácidos gordos.

Neste Grupo II incluem-se ainda:

- a) As perturbações da Oxidação do lactato, do piruvato e do ciclo de Krebs
- b) As anomalias hereditárias da cadeia respiratória mitocondrial e
- c) As alterações do metabolismo do peroxisoma

Neste grupo, ao contrário do Grupo I, em princípio não existe intervalo livre, após o nascimento. Por vezes o déficit assume uma expressão feto-embrionária, com a presença de malformações múltiplas de que é um bom exemplo o Síndrome de ZELLWEGER, típico da patologia do peroxisoma.

Estas doenças do Grupo II, têm ainda outras características:

- a) Não se exprimem por sinais de intoxicação, nomeadamente, não há coma, não há vômitos.
- b) Há sinais musculares, por exemplo, hipotonia severa (recordamos, a doença de POMPE-glicogenose do tipo II).
- c) Pode haver sinais de insuficiência cardíaca, como acontece nas miocardiopatias de causa metabólica por

défi ce sistémico em carnitina ou por défi ce da cadeia respiratória mitocondrial.<sup>2</sup>

d) Por vezes, hepatomegália (com ou sem hipoglicémia associada) com ou sem icterícia associada e que pode ser a expressão de doenças do metabolismo dos hidratos de carbono ou metabolismo dos lípidos.

e) Ausência frequente de acidose e de hiperamoniémia, ao contrário do que acontece com o Grupo 1 (intoxicações pelos produtos intermediários do metabolismo).

Estabelecidas estas bases fisiopatológicas, é importante recordar que os órgãos ou sistema alvo das doenças metabólicas (quer sejam do Grupo I ou Grupo II) são:

1. Sistema Nervoso Central; 2. Fígado; 3. Coração.

Os sinais clínicos resultantes da agressão ao Sistema Nervoso Central são: a) alteração da consciência; b) o coma; c) as convulsões; d) as posturas anómalas com extensão tónica dos membros: os movimentos de boxe e pedalagem; e) as alterações do tónus, tanto no sentido da HIPOTONIA como da HIPERTONIA.

No que diz respeito ao Fígado, encontramos: a) hepatomegália; b) icterícia, que na quase totalidade dos casos é uma icterícia com aumento de bilirrubina directa.; c) sinais de insuficiência hepática, com particular relevância para os sinais clínicos e laboratoriais da hemostasia; d) hipoglicémia, como expressão de doença do metabolismo dos Hidratos de Carbono, ou associada à expressão de perturbação da peroxidação dos ácidos gordos (neste caso a hipoglicémia associa-se a ausência de corpos cetónicos na urina, como já vimos).

Quanto ao Coração, temos no essencial, a presença de cardiomegália, expressão de miocardiopatia resultante de várias causas: glicogenoses - Tipo II, III e IV; as anomalias de oxidação dos ácidos gordos e déficit da cadeia respiratória mitocondrial conforme já indicado; as mucopolisacaridoses Tipo I e Tipo II; as neuropilipidoses, etc, etc. Ou seja, do ponto de vista clínico, estes órgãos e sistemas terão de ser objecto de grande atenção e é a partir dos diferentes sinais encontrados e da associação dos mesmos que se estabelece o primeiro passo do diagnóstico. Mas além dos sinais fornecidos pelo Sistema Nervoso Central, Fígado e Coração, um outro elemento semiológico de mais elevada importância deve ser pesquisado: o cheiro peculiar do suor ou da urina destes recém-nascidos, tradução da existência de um ácido volátil não fisiológico presente nesses mesmos líquidos orgânicos.

Se presente, significa, em princípio, uma doença metabólica do Grupo 1, particularmente uma AMINOACIDOPATIA ou uma ACIDÉMIA ORGÂNICA.

Assim, é possível começar a recolher as diferentes

peças clínicas, que agrupando-se umas às outras, como num *puzzle*, permitem finalmente estabelecer o diagnóstico. Tendo em conta tudo o que até agora dissemos, vejamos então as principais bases do raciocínio clínico;

- Se houver intervalo livre, a doença metabólica insere-se no Grupo 1, isto é: aminoacidopatia ou acidémia orgânica ou doença do ciclo da ureia;

- Se existir uma cardiomegalia; hipotonia franca; um síndrome malformativo, em princípio a doença será do Grupo II ou seja; défice energético por desvio metabólico na via dos hidratos de carbono ou da oxidação dos ácidos gordos ou ainda perturbação metabólica da degradação do lactato, piruvato e ciclo de Krebs.

O conjunto dos sinais clínicos atrás expostos permite o agrupamento das doenças em Cinco Grandes Grupos Sindromáticos<sup>3</sup>.

### 1º Grupo Sindromático

Grupo onde sobressaem os sinais de lesão do Sistema Nervoso Central: doente letárgico ou em coma, com sinais de dificuldade respiratória, alteração da recolocação por má perfusão periférica e ainda e sobretudo alterações do tónus no sentido de hipertonia e convulsões.

Este é o grupo sindromático que mais confunde os clínicos e que os conduz ao diagnóstico errado de Sepsis Neonatal tanto mais que em muitas sepsis há intervalo livre, há acidose metabólica e pode haver neutropénia e trombocitopénia.

Ora precisamente as acidémias orgânicas, em parte ou no todo, acompanham-se de alguns destes sinais laboratoriais, pelo que o clínico menos alertado para esta situação erradamente faz o diagnóstico de sepsis e inicia antibióticos. Mais fácil é o diagnóstico quando ao lado do grupo de sinais indicados se encontra o cheiro peculiar do suor ou da urina, como é por exemplo entre outros o cheiro a pés suados da urina da acidémia isovalérica.

### 2º Grupo Sindromático

Muito semelhante ao primeiro, na maioria dos casos com o doente em coma, com convulsões, mas em que surgem os vômitos de repetição.

As situações em que o coma se estabelece rapidamente, com amonémia bastante elevada, sem acidose metabólica, são fortemente sugestivas de doenças do ciclo da ureia.

Note-se que nas acidémias orgânicas o coma estabelece-se mais lentamente que nas doenças do Ciclo da Ureia, mas há também muitas vezes amónia elevada. Um

elemento laboratorial diferencial e importante nestas doenças é a existência de acidose metabólica.

### 3º Grupo Sindromático

Associação de vômitos, hepatomegalia, icterícia e hipoglicémia.

Neste Grupo, destaca-se a galactosémia. Na urina comprovar-se-á a ausência de glucose e a presença de substâncias redutoras, neste caso, a galactose, por cromatografia. Outra doença (ainda que não seja típica do período neonatal) é a Intolerância Hereditária à Frutose, que se acompanha de marcada hipoglicémia, vômitos e acidose metabólica.

### 4º Grupo Sindromático

Muito semelhante ao terceiro Grupo e associando hepatomegalia e icterícia com elevação de bilirrubina directa. Estão neste grupo: O défice em  $\alpha$ -antitripsina e a tirosinémia, entre outras.

Neste grupo podem ainda incluir-se as doenças de armazenamento de hidratos de carbono (glicogenoses) ou dos lípidos (ainda que estes não sejam muito frequentes no período neonatal), devendo assinalar-se a gangliosidose Tipo 1, a doença de Gaucher, a doença de Nieman-Pick e a de Wolman, as quais de um modo geral cursam com hepatoesplenomegalia.

### 5º Grupo Sindromático

Inclui as situações que normalmente se encontram no Grupo II de Fisiopatologia. Por exemplo:

Alterações dismórficas do S. de Zellweger; a macroglossia da Doença de Pompe, a hipotonia da mesma doença, cuja triade é: hipotonia, cardiomegalia e macroglossia. Note-se que a Doença de Pompe ou glicogenose Tipo II não se acompanha de hipoglicémia, ao contrário das glicogenoses do tipo I ou tipo III, (4º Grupo Sindromático).

**Estabelecidos os principais pontos de referência para o diagnóstico diferencial, que análises devem ser pedidas numa abordagem a nível do Serviço de Patologia Clínica de Hospital Central?<sup>4</sup>**

1. Glicémia

2. Pesquisa de substâncias redutoras na urina (permitem que o raciocínio se fixe sobre os hidratos de carbono, cuja suspeita é ainda mais firme se houver hepatomegalia e icterícia), atenção ao cheiro da urina.

3. Corpos cetónicos na urina

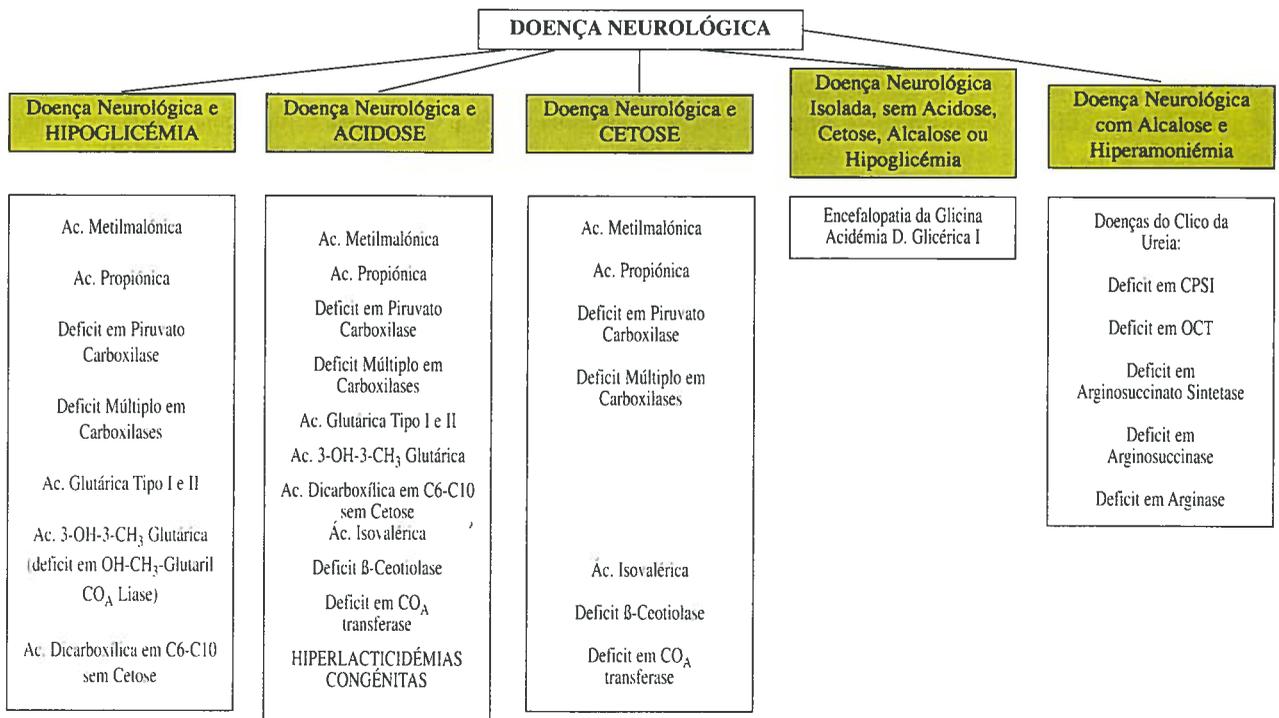
Lembramos uma vez mais: hipoglicémia + acetonúria

Quadro I

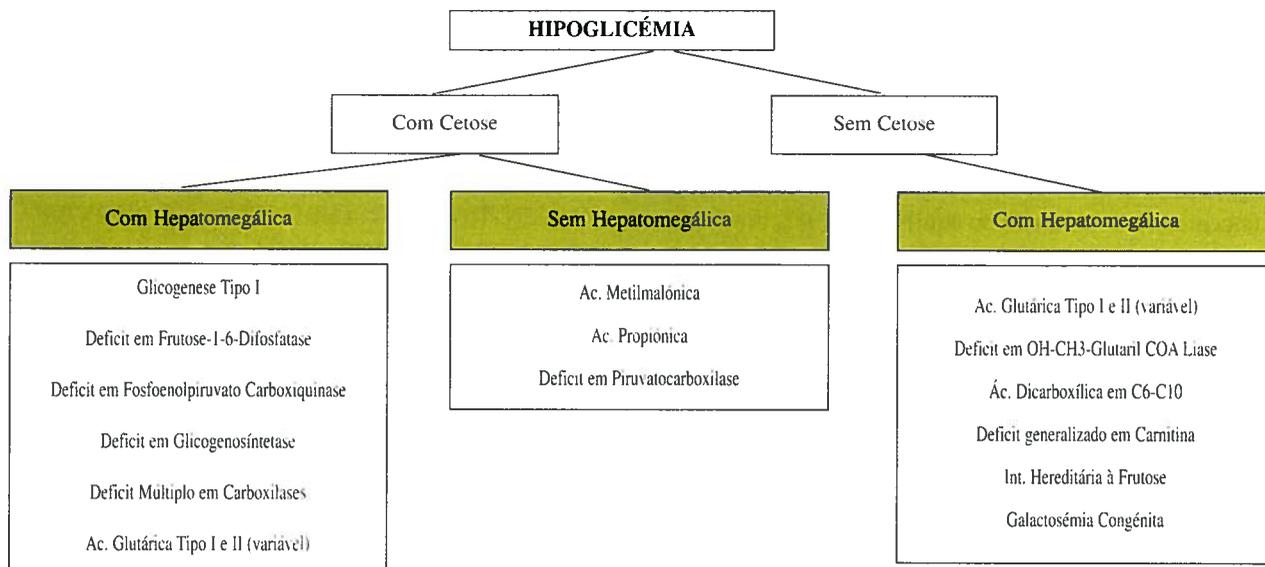
	<i>Tipo I Doença Neurológica Com Cetose Sem Acidose</i>	<i>Tipo II Idem com Ácido Cetose</i>	<i>Tipo III Idem com Acidose Láctica</i>	<i>Tipo IV Idem sem Acidoacetose</i>	<i>Tipo V Convulsões hipoglicémias, com Hepatomegalia</i>
Intervalo Livre	3 - 4 dias	1 - 2 dias	Variável	12 a 24 h	12 a 24 h
Coma	Sim	Sim, muito rápido		Sim	
Hipertonia		Sim - Hipotonia	Não (hipotonia)		
Convulsões	Raramente	Não	Às vezes		Sim
Mov. Anormais	Muitos	Sim + S. Piramidal			
Ac. Metabólica	Não	Sim	Sim	Não (Alcalose grave)	Sim
Leuconeutropênia		Sim			
Trombopênia		Sim			
Hiperamoniemia		Sim > 500µmol/l		Sim	
Ácido Láctico		N ± Sim	Sim		Sim
Cetose	Acetest + ou - Sim	Acetest +++	Acetest ++	Não	Sim
DNPH	+++				
Hipoglicémia	-	Sim			Sim
Cheiro da Urina	Altamente suspeito	AIVAL			
Diagnóstico	Leucinose	AMM A PROP. AIVAL. AGII	Perturbação do meta- bolismo do Piruvato e Cad. Resp.	Hiperamoniemia Hiperamoniemia s/ cetose	Deficit enzimático da Neoglicogênese e da glicogenólise  Insuficiência hepatocelular
Confirmação	AA sangue e urina	AA normais CR. gasosa dos A. orgânicos e cetonas urinárias	AA normais ou hiper-a-alanina Estudo enzimático	Amônia    AA normais (caso da CPS e do OCT) ou patológica (citrulina, AAS, orotinuria). Hiperглицинемия sem cetose - fazer no sangue e LCR dos enzimático	Provas funcionais Estudo enzimático Glicogenose tipo I Frutose 1,6 - difosfatase Galactosémia Frutosémia (mais tardia) Tirosinémia tipo I

Modificado de Ogier e Saudubray<sup>5</sup>

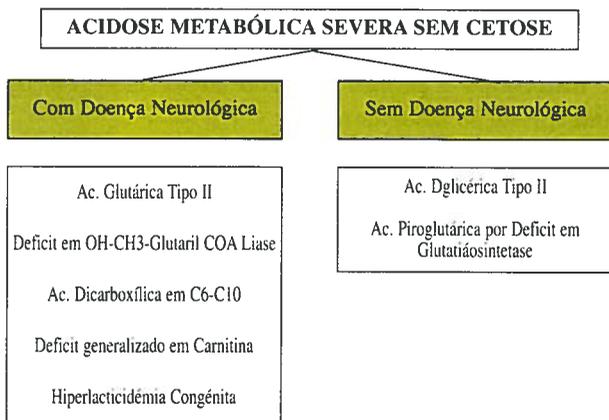
Quadro II - Diagnóstico Diferencial das Doenças Metabólicas que se manifestam como Doença Neurológica (Coma, Convulsões, Hipertonia, Hipotonia)



Quadro III -



Quadro IV -



Quadro V - Afecções metabólicas causadoras de Insuficiência Hepatocelular (Fígado Metabólico do RN)

- Galactosémia Congénita
- Int. Hereditária à Frutose
- Tirosinose
- S. tipo Reye, defeitos da β-oxidação:
  - Deficit em carnitina P-transferase
  - Ac. glutárica tipo II
  - Ac. dicarboxílica em C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>
  - Deficit em OH-CH<sub>3</sub> glutaril CO<sub>A</sub> liase

Doenças Metabólicas a pensar em case de Leuconutropénia e ou Pancitopénia

- Ac. Metilmalónica
- Ac. Propiónica
- Ac. Isovalérica
- Deficit em β Cetiólase
- Deficit múltiplo de Carboxilases
- Int. familiar às proteínas com lisinúria

é igual, até prova em contrário, a deficit da oxidação dos ácidos gordos.

4. Bilirrubina e transaminases no sangue.

5. Ácidos láctico (aponta para as doenças do Grupo II, da Fisiopatologia) e pirúvico, no sangue.

Em conjunto permitem a diferenciação da acidose láctica primária e secundária, e são de algum modo a expressão do estado redox citoplasmático, sendo a sua concentração o resultado do equilíbrio entre a produção e o consumo tecidual. A concentração de lactato de 7 mmol/litro diferencia uma acidose láctica de uma hiperlactacidémia já que os valores iguais ou superiores a este são a favor da acidose láctica. As hiperlactacidémias hereditárias primitivas poderão ser expressão do metabolismo do glicogénio hepático, da neogluco-gênese, do piruvato, do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória.

6. Gases no Sangue. As acidoses metabólicas das acidúrias orgânicas caracterizam-se por buraco aniónico, alcalose respiratória compensadora e pH urinário < 5.

7. Amoníemia - Hiperamoniemia é sugestiva de doença do ciclo da ureia, sobretudo se não fôr acompanhada de acidose metabólica.

A hiperamoniemia com acidose metabólica sugere antes acidúria orgânica.

8. Urina - Uso do *Sulfitest Merck* para o diagnóstico de sulfítúria, primeiro passo para a diferenciação em défice isolado de sulfito oxidase ou combinado com défice em xantina oxidase.

9. Urina - Uso através do *Test do DPNH* (dinitrofenil hídrasina) para pesquisa de cetoácidos.

10. Determinação no Sangue do 3 OH butirato acetato para o doseamento das cetonas corporais.

Para o raciocínio deve haver um enquadramento com o nº 3 das análises a pedir. Bom indicador do estado redox da mitocôndria.

Uma concentração de corpos cetónicos igual ou superior a 7 mmol/l conduz a um estado de acidose. Os erros inatos do metabolismo dos corpos cetónicos deverão ser divididos ao nível da sua síntese (hepática) e da utilização periférica. No primeiro caso estamos perante um defeito da cetogénese e no segundo perante um distúrbio da cetólise.

11. Hemograma com contagem de plaquetas (ver 1º Grupo Sindromático)

12. L.C.R. para pesquisa de glicina e doseamento do ácido láctico.

Este conjunto de doze análises, que à primeira vista poderá parecer um exagero, enquadra-se em todas as situações dos GRUPOS I e II da Fisiopatologia:

Assim:

GRUPO I	GRUPO II
AMINOÁCIDOS	GLICEMIA - metabolismo dos hidratos de carbono
D.CICLO DA UREIA (amónia)	C.CETÓNICOS - metabolismo dos Lípidos
A. ORGÂNICA (hemograma, gases no Sangue, DPNH)	LACTATO, PIRUVATO

O CENTRO DE REFERÊNCIA será RESPONSÁVEL pela resposta a dar ao pedido de:

1. aminoácidos no sangue e urina
2. ácidos orgânicos na urina
3. ácidos gordos de cadeia muito longa no sangue
4. ácidos biliare intermediários
5. ácido fitânico
6. ácido pipercolico

3., 4., 5. e 6 são marcadores de primeira linha das doenças peroxisomais.<sup>4,5,6</sup>

Do conjunto dos exames a efectuar pelo S. Patologia Clínica do H. Central e pelo Centro de Referência torna-se possível estabelecer o diagnóstico definitivo da situação. Importante é ainda a descrição do quadro clínico para o patologista clínico, assim como o contacto permanente entre este e o internista. Toda a demora no diálogo pode ser fatal para o doente.

**Entretanto é preciso conhecer algumas regras da interpretação laboratorial:**

Todo o recém-nascido com acidose metabólica e/ou hiperamoniemia deve ser considerado como suspeito de doença metabólica do GRUPO I da Fisiopatologia (acidémia orgânica e/ou doença do ciclo da ureia).

É preciso, todavia, assinalar que a hiperglicinemia não cetósica que se acompanha de convulsões, coma e alterações do tónus (pertencente ao 1º. Grupo Sindromático) não se exprime nem por acidose metabólica nem por hiperamoniemia. O diagnóstico assenta na pesquisa de glicina no sangue e no líquor.

É ainda importante assinalar no recém-nascido com marcada acidose metabólica a determinação do ácido láctico deve ser efectuada. Este ácido é um metabolito que se acumula em numerosas doenças de Metabolismo dos hidratos de carbono (GRUPO II de Fisiopatologia).

Algumas considerações sobre a hipoglicémia e o cheiro peculiar da urina.

**Hipoglicémia** - Fora das situações habitualmente encontradas no período Neonatal (Recém-Nascidos de mãe diabética; LIG ou prematuro) ou de situações mais raras (insulinoma ou nesidioblastose, a agénia suprarrenal congénita) a hipoglicémia grave, prolongada ou de repetição ocorre nas doenças do metabolismo das proteí-

nas, na dos hidratos de carbono ou nas de oxidação dos ácidos gordos, particularmente nestas duas últimas.

Entre as doenças de metabolismo dos hidratos de carbono destacam-se as glicogenoses Tipo III e Tipo I, com hepatomegália, hipotonia e por vezes acidose metabólica.

Com sinais clínicos praticamente indistinguíveis das glicogenoses III e I encontra-se a deficiência em frutose-1-6-difosfatase, (Doença de via da neoglucogenese).

Resta-nos para terminar, falar da galactosémia e na intolerância hereditária à frutose (Grupo 3 Síndromático).

### CHEIRO PECULIAR DA URINA

**As doenças que habitualmente se acompanham de cheiro anormal da urina são:**

- fenilcetonúria
- tirosinemia hereditária
- doença de xarope de bordo ou xarope de acer (acumulação de aminoácidos de cadeia ramificada) (cheiro a açúcar queimado)
- acidémia glutárica
- deficiência em 3 - metilcrotonil coenzima A carboxilase (cheiro a urina de gato)
- acidémia isovalérica (cheiro a pés suados)
- deficiência múltipla em carboxilase

Em adenda apresentam-se diversos quadros que

englobam diferentes sistematizações para melhor compreensão e diagnóstico diferencial das doenças metabólicas neonatais. Todos estes quadros são, de algum modo, o reflexo de toda a sistematização original de Jean Marie Saudubray e pontualmente modificados de acordo com a experiência dos autores<sup>6,7</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. OGIER H, BONNEFONT JP, MUNNICH A, SAUDUBRAY JM: Maladies hereditaires du metabolisme à révélation neonatale. In: Relier J-P., Langier J., Safté B-L., eds. Médecine Périnatale. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion 1989: 575-590
2. BAUMANN C, KACHANER J: Myocardiopathies primitives de l'enfant. In: Saudubray J.M., ed. Maladies métaboliques. Progrés en pédiatrie 8. Paris: Dom Editeurs 1991: 83-91.
3. PALMINHA JM: Diagnóstico clínico das doenças metabólicas no período neonatal. In: Livro / Abstracts. Seminário: Metabolopatias. A clínica e o laboratório. (INSNFCM-UN) Lisboa 1991:1-6.
4. LARANJEIRA T, ESPERANÇA PINA J, RAMOS P, SOUSA J, PALMINHA JM: Contribuição do laboratório hospitalar para o rastreio dos erros inatos do metabolismo. In: Livro/Abstracts. Seminário: Metabolopatias. A clínica e o laboratório (INSAI FCM-UN) Lisboa 1991:16-25.
5. OGIER H, SAUDUBRAY JM: Maladies héréditaires du metabolisme á revelation aiquè neonatale: prise en charge, diagnostique et thérapeutique. In Saudubray J.M., ed. Maladies métaboliques. Progrés pédiatrique 8. Paris: Dom Editeurs 1991:63-81.
6. LOMBES A, OGIN H, HERVÉ F, BONNEFONT JP, MUNNICH A, SAUDUBRAY JM: Maladies hereditaires du metabolisme à revelation aiquè neonatale. Enc. Medico-chirurgicale 1987; 4002R60: 1-8.
7. VÍDAILHET M, MORALI A: Maladies Métaboliques Héréditaires. In: Vert P., Stern L., eds. Médecine Néonatale. Paris: Masson 1985:1157-1166.